



PATENTE DE INVENCION

Case 5557/1+2.

313432

Memoria Descriptiva
sobre

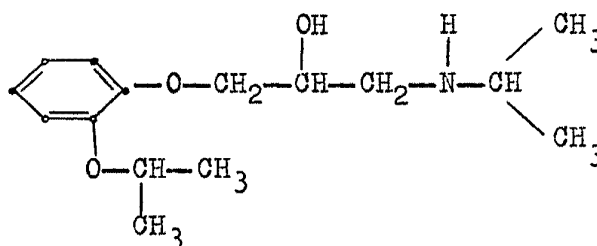
"Procedimiento para la obtención de
una amina secundaria".

==.==.==.==.==.==.==

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente
en: Basilea, Suiza.

==.==.==.==.==.==.==

El objeto de la presente invención es la
obtención del 1-isopropilamino-2-hidroxi-3-(2'-iso-
propoxi-fenoxi)-propano de fórmula





- Este compuesto posee valiosas propiedades farmacológicas. Especialmente provoca una inhibición de los β -receptores adrenérgicos. Así inhibe por ejemplo, en el gato narcotizado con dial o en el perro despierto los descensos de la presión sanguínea provocados por isoproterenol en dosis de 0,01 - 1 mg/kg i.v. o 2-3 mg/kg p.o. Es capaz de reprimir los extrasistoles digitalmente inducidos, tal y como se desprende, por ejemplo, de los experimentos con una dosis de 0,3 - 1 mg mg/kg i.v. en el perro narcotizado. El compuesto se puede emplear por lo tanto como medicamento en las enfermedades del corazón y de la circulación.
- 5.
- 10.
- El nuevo compuesto se obtiene según métodos conocidos.
- 15.
- Convenientemente se hace reaccionar un 3-(2'-isopropoxi-fenoxy)-1,2-dihidroxi-propano esterificado, capaz de reacción en el radical hidroxilo en la posición 1, o un 3-(2'-isopropoxi-fenoxy)-1,2-epoxi-propano con isopropilamina.
- 20.
- Un éster capaz de reacción es aquí por ejemplo aquél de un ácido orgánico o inorgánico fuerte, tal como ante todo un hidrácido halogenado, por ejemplo el ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, o un ácido sulfónico, tal como un ácido arilsulfónico, por ejemplo, el ácido p-toluenosulfónico. La reacción se efectúa en la forma usual, al emplear un éster capaz de reacción ventajosamente en presencia de un medio de condensación básico o un exceso en amina.
- 25.
- 30.
- Pero también se puede introducir el resto

isopropílico en el radical amino del 1-amino-2-hidroxi-3-(2'-isopropoxi-fenoxi)-propano. Esto se efectúa en la forma usual, convenientemente mediante reacción con un éster capaz de reacción, por ejemplo, con uno de los ácidos arriba mencionados, ante todo de un hidrácido halogenado del isopropanol. En la reacción con el éster capaz de reacción se emplea ventajosamente un medio de condensación básico o un exceso en amina.

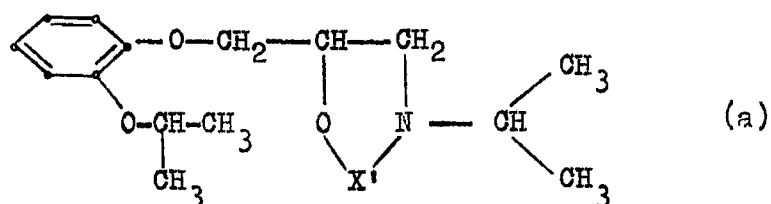
5. Además, el o-isopropoxi-fenol se puede reaccionar con un 3-isopropilamino-1,2-dihidroxi-propano esterificado capaz de reacción en el radical hidroxilo en la posición 1, por ejemplo, con uno de los ésteres arriba mencionados, especialmente un halogenuro, o con 3-isopropilamino-1,2-epoxi-propano. Aquí se trabaja en la forma usual. Al emplear el éster se trabaja convenientemente en presencia de un medio de condensación aceptor de ácido, especialmente de un medio de condensación adecuado para la formación de sal con el fenol, o se emplea una sal metálica, tal como una sal alcalina del fenol. Así se puede trabajar en presencia de alcoholatos alcalinos.
10. Además se puede en los 1-isopropilamino-2-hidroxi-3-(2'-isopropoxi-fenoxi)-propanos, que muestran en el átomo de nitrógeno y/o en el radical 2-hidroxilo un resto dissociable por hidrólisis o hidrogenólisis, dissociar éstos. Tales restos son, por ejemplo, los restos α -arilalquílicos, tal como un resto bencílico, restos oxicarbonílicos, tal como el resto benciloxicarbonilo o el resto butoxi terc.-carbonílico, o restos acílicos de ácidos carboxílicos, tales como
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

318432



- 4 -

restos alcanoílicos inferiores, por ejemplo, el resto acetílico. Compuestos con restos dissociables por hidrólisis son, por ejemplo, también los de fórmula a)



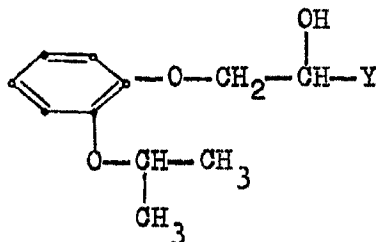
donde X' significa el radical carbonílico o un radical alquilidénico.

5.

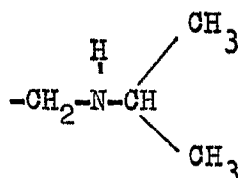
La hidrólisis e hidrogenólisis se efectúan en la forma usual, esta última especialmente con hidrogenación catalítica. La hidrólisis de un compuesto de fórmula a), donde X' significa un radical alquilénico, se efectúa en solución ácida.

10.

Otro procedimiento para la obtención del compuesto consiste en que en un compuesto de fórmula

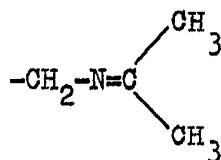


donde Y significa un resto transformable por reducción de una doble unión C-N en el radical de fórmula





éste se reduce. El resto Y es ante todo el resto de fórmula



La reducción se puede efectuar en la forma usual, por ejemplo, con hidruros complejos, tal como hidruro de litio-aluminio o borohidruro sódico, o mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo, con paladio, óxido de platino o níquel Raney como catalizador.

El compuesto se puede obtener también mediante reducción del radical oxo de 1-isopropilamino-2-oxo-3-(2'-isopropoxi-fenoxi)-propano al radical hidroxilo. Aquí se trabaja ventajosamente con hidruros complejos, tales como los arriba mencionados, o según el método de Meerwein-Ponndorf-Verley o sus modificaciones.

Los materiales de partida son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos.

Según las condiciones del procedimiento y los materiales de partida se obtiene el producto final en forma libre o en la forma, asimismo incluida dentro del margen de la presente invención, de sus sales. Las sales de producto final se pueden transformar en forma conocida, por ejemplo, con álcalis o intercambiadores de iones en la base libre. De esta

3184323



- 6 -

- última se pueden obtener sales mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente aquéllos que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean mencionados
5. por ejemplo, los hidrácidos halogenados, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nitroso, perclórico, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico o pirogálico;
10. el ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antra-nílico, p-hidroxibenzoico, salicílico o p-aminosalicílico, el ácido embónico, metanosulfónico, etano-sulfónico, hidroxietanosulfónico, etilenosulfónico;
15. el ácido halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o sulfanílico; metionina, triptofano, lisina o arginina.

- Estas u otras sales del nuevo compuesto,
20. tales como, por ejemplo, los picratos, pueden servir también para la limpieza de las bases libres obtenidas transformando la base libre en sales, separando éstas y de las sales liberando nuevamente la base. Debido a la estrecha relación entre el nuevo compues-
25. to en forma libre y en forma de sus sales se han de entender en lo anterior y a continuación bajo base libre en forma correspondiente en caso dado también las sales.

- La invención se refiere también a aquellas
30. formas de ejecución del procedimiento según las cuales



- se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa o
5. en las cuales los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción, o en las cuales los componentes de la reacción se presentan en caso dado en forma de sus sales. Así se puede hacer reaccionar 2-(2'-isopropoxi-fenoxi)-2-hidroxi-propilamina con
10. acetona en presencia de medios de reducción adecuados, formándose intermediariamente la base de Schiff arriba indicada.

- El nuevo compuesto puede presentarse como racemato o en forma de antípodos. El racemato se puede
15. descomponer en forma usual en sus antípodos.

- El nuevo compuesto se puede emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que le contengan en forma libre o en caso dado en forma de sus sales en mezcla con un material vehículo sólido
20. o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación enteral o parenteral. Para la formación del mismo entran en consideración aquellos materiales que no reaccionen con el nuevo compuesto, tal como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa,
25. fécula, alcohol esteárico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, vaselina u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas,
30. cápsulas o en forma líquida como soluciones, suspensio

318432



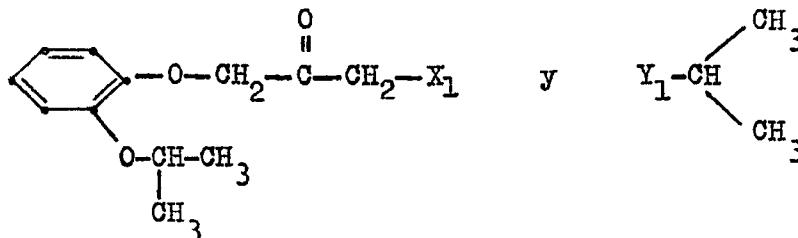
- 8 -

13 OCT 1944

- nes o emulsiones. En caso dado estarán esterilizadas y/o contra materiales auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, facilitadores de la solución o sales para regular la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otras substancias terapéuticamente valiosas. Los preparados farmacéuticos se obtienen según métodos usuales.

5. La invención se refiere también a los nuevos materiales de partida, antetodo a aquéllos que ya contienen el armazón del 1-(2'-isopropoxi-fenoxi)-3-isopropilamino-propano, tal como el compuesto 2-oxo o los materiales de partida que en el átomo de nitrógeno y/o en el radical 2-hidroxi están ulteriormente sustituidos por restos acílicos o restos hidrogenolíticamente dissociables. Estos poseen asimismo un efecto sobre la circulación sanguínea y se pueden emplear como medicamentos correspondientes.

10. El compuesto 2-oxo se obtiene por ejemplo haciendo reaccionar entre los compuestos de fórmula



donde X_1 e Y_1 son restos que reaccionan dejando un radical amino que en caso dado lleve un resto dissociable, y en caso dado el resto dissociable se diso-



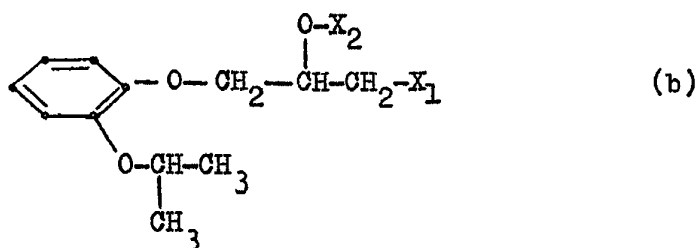
cia en forma usual.

Así puede, por ejemplo, uno de los restos X_1 e Y_1 representar un radical hidroxilo esterificado capaz de reacción, tal como uno de los arriba mencionados, y el otro un radical amino libre o sustituido por

5. un resto dissociable por hidrólisis o hidrogenólisis. La reacción se efectúa ventajosamente en presencia de un medio de condensación básico.

10. Además, el compuesto 2-oxo se puede obtener también mediante reacción de un o-isopropoxi-fenol con una sal metálica del mismo con un éster capaz de reacción, especialmente con un halogenuro del 1-hidroxi-2-oxo-3-isopropilamino-propano que lleva en caso dado en el nitrógeno un resto dissociable y en

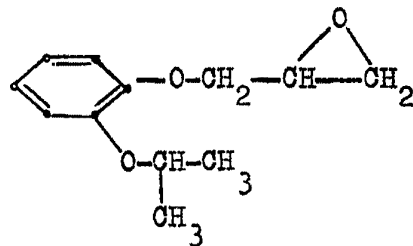
15. caso dado disociación del mencionado resto dissociable en la forma usual. Los compuestos que el átomo de nitrógeno y/o en el radical 2-hidroxilo muestra un resto dissociable mediante hidrólisis o hidrogenólisis, se obtienen, por ejemplo, mediante condensación de un
20. compuesto de fórmula



o de un compuesto de fórmula

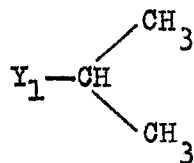
318432

- 10 -



(c)

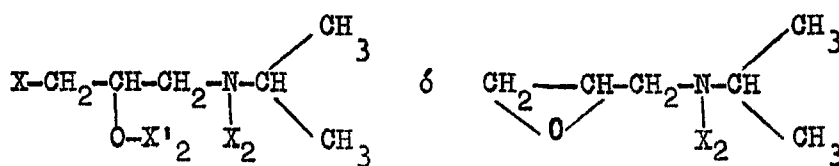
con un compuesto de fórmula



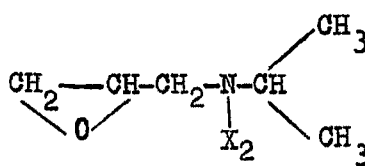
(a)

5. significando en la condensación de b) con d) X_2 hidrógeno o un resto dissociable mediante hidrólisis o hidrogenólisis y uno de los restos X_1 e Y_1 un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, y el otro un radical amino, que en caso dado está sustituido por un resto dissociable, y en la condensación de los compuestos c) con d) Y_1 significa un radical amino en caso dado sustituido por un resto dissociable.

10. Además, estos compuestos sustituidos en el nitrógeno y/o en el radical 2-hidroxilo se pueden obtener también haciendo reaccionar un o-isopropoxifenol o una sal del mismo con un compuesto de fórmula



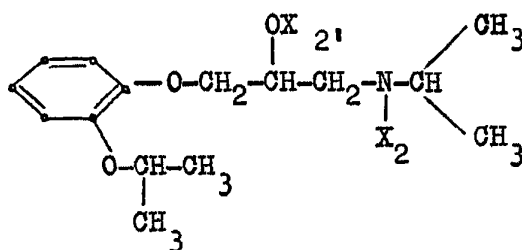
ó





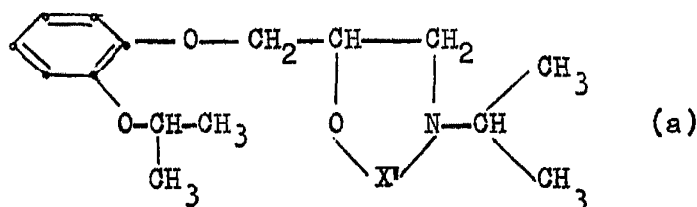
donde X significa un radical hidroxilo esterificado capaz de reacción y por lo menos uno de los restos X_2 y X'_2 significa un resto dissociable por hidrólisis e hidrogenólisis, y el otro en caso dado hidrógeno.

5. Una tercera posibilidad de obtener los mencionados compuestos sustituidos en el átomo de nitrógeno y/o en el radical 2-hidroxilo, consiste en que en los compuestos de fórmula



10. donde X_2 y X'_2 significa hidrógeno o uno de los dos restos X_2 y X'_2 es un resto dissociable por hidrólisis o hidrogenólisis y el otro es hidrógeno, el ó los restos dissociables se introducen en la forma usual, por ejemplo, mediante acilización o aralquilización.

15. Los compuestos con restos dissociables por hidrólisis de fórmula



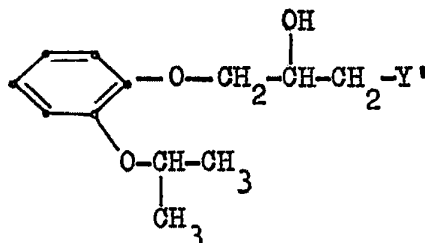
donde X' significa el radical carbonilo, se pueden

318432



- 12 -

5. obtener mediante reacción de 1-amino- ó 1-isopropil-amino-2-hidroxi-3-(2'-isopropoxi-fenoxi)-propano con di-derivados capaces de reacción del ácido carbónico, tales como diésteres del ácido carbónico, ésteres de halogenuros del ácido carbónico o dihalogenuros del ácido carbónico, especialmente fosgeno, o mediante cierre de anillo de los compuestos de fórmula



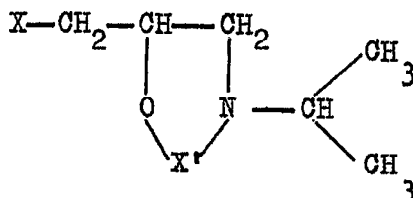
10. donde Y' significa un derivado capaz de reacción del resto carboxiamino de fórmula $\text{-NR}'\text{COOH}$, donde R' significa hidrógeno o el resto isopropílico.

15. Tales derivados son, por ejemplo, el éster, tal como el éster alquílico o fenílico, los halogenuros, tales como los cloruros o bromuros, las amidas, tales como las difenilamidas, o los anhídridos, por ejemplo, aquéllos de fórmula -N=C=O ó $\text{-NR}'\text{COOR}''$, donde R' tiene el significado arriba indicado y R'' es un resto acílico, especialmente el de un ácido carboxílico. En los compuestos N-insustituídos obtenidos se introduce el resto isopropílico en forma usual, por ejemplo, mediante reacción del compuesto sódico con un éster capaz de reacción del isopropanol.
- 20.

Además se pueden obtener los compuestos de fórmula a) también mediante reacción de o-isopropoxi-



fenol o de una sal metálica del mismo con un compuesto de fórmula

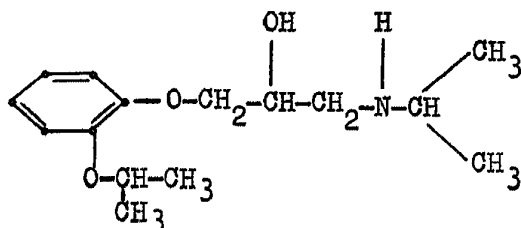


5. donde X' significa el radical carbonilo o un radical alquilideno y X un radical hidroxilo esterificado capaz de reacción.

La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

Ejemplo 1

10. 15 g (0,072 moles) de 2-(2'-isopropoxi-fenoxi)-1,2-epoxi-propano, 30 cm³ de isopropilamina y 30 cm³ de isopropanol se hierven durante 12 horas bajo reflujo. La solución clara se evapora en vacío a la trompa y el residuo se mezcla con una solución de 10 cm³ de ácido metano-sulfónico en 200 cm³ de agua. Los productos neutros se retiran mediante extracción con 100 cm³ de benceno. La fase acuosa se decolora con un poco de carbón activo y después de la filtración se alcaliniza con sosa cáustica concentrada. La extracción con cloruro metilénico de el 1-isopropilamino-2-hidroxi-3-(2'-isopropoxi-fenoxi)-propano de fórmula
- 15.
- 20.



318432



- 14 -

como aceite incoloro que lentamente solidifica en forma cristalina. Al disolver y precipitar en éster acético-éter de petróleo se precipita la base en agujas incoloras del p.f. 60-61°.

5. El hidrocioruro que se obtiene al neutralizar una solución acetónica de la base con ácido clorhídrico, funde a 129-130°.

El material de partida se obtiene como sigue:

- 76 g (0,5 moles) de 2-isopropoxi-fenol se mezclan en 500 ml de solución acuosa 1N de potasa cáustica y agitando fuertemente se mezcla a 15° gota a gota con 52 g (0,56 moles) de epíclorohidrina. Después de agitar durante 15 horas a 20-25° se mezcla la solución de reacción clara con 500 ml de benceno y se agita bien. La fase acuosa se desecha entonces, la capa bencénica se extrae nuevamente con 100 ml de agua y después se seca sobre sulfato sódico anhidro. Después de destilar el benceno en vacío a la trompa se fracciona el residuo en alto vacío en una columna de destilación de Hickman-Vigreux. El 3-(2'-isopropoxi-fenoxi)-1,2-epoxi-propano destila como líquido incoloro del p.s. 0,05 71 - 76°.
- 10.
- 15.
- 20.

Ejemplo 2

Tabletas conteniendo 20 mg en sustancia activa se preparan en la composición siguiente:

25.	1-isopropilamino-2-hidroxi-3-(2'-isopropoxi-fenoxi)-propano	20 mg
	Fécula	60 mg
	Lactosa	50 mg
	Acido silícico coloidal	5 mg
	Talco	9 mg
30.	Estearato de magnesio	<u>1 mg</u>
		<u>145 mg</u>
		=====

Ejemplo 3

Para la preparación de cápsulas se emplea la mezcla siguiente:

	1-isopropilamino-2-hidroxi-3-(2'-isopropoxi-fenoxi)-propano	2500 g
5.	Talco	80 g
	Acido silícico coloidal	20 g

- El material activo se mezcla íntimamente con el talco y el ácido silícico coloidal, la mezcla se pasa a través de un tamiz (0,5 mm) y en porciones de 21 mg se llena en cápsulas de gelatina pura.
- 10.

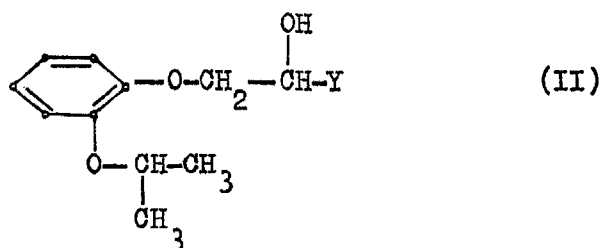
Ejemplo 4

- Los nuevos compuestos se pueden emplear en forma de preparados farmacéuticos que los contengan junto con compuestos dilatadores de los vasos, especialmente dilatadores de la coronaria, tales como ante todo los ésteres dilatadores de vasos del ácido nitroso o del ácido nítrico, ante todo nitroglicerina, pentaeritritoltetranitrato, trietanolaminotrinitrato, nitromanita, además papaverina, teobromina, teofilina, oxietilteofilina, dihidroxipropilteofilina y otros derivados dilatadores de la coronaria de la teobromina y teofilina así como el 2-etil-3-(3',5-diiodo-4'-hidroxibenzoil)-benzofurano, 2,6-di-(dietanolamino)-4,8,di-piperidino-pirimido(5,4-d)-pirimidina y N-3'-fenilpropil-(2')-1,1-difenilpropil-(3)-amina o adenosina.
- 15.
- 20.
- 25.

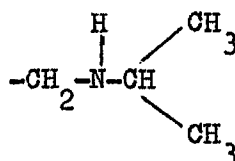
- Las tabletas se formulan, por ejemplo, de manera que la dosis diaria de 15-50 mg de 1-isopropilamino-2-hidroxi-3-(2'-isopropoxi-fenoxi)-propano y 5-50 mg de pentaeritritoltetranitrato, efectuándose la administración convenientemente 3 veces diarias.
- 30.



- poxi-fenoxi)-1,2-epoxi-propano se hace reaccionar con isopropilamina o en el radical amino del 1-amino-2-hidroxi-3-(2'-isopropoxi-fenoxi)-propano se introduce el resto isopropilo o el o-isopropoxi-fenol se hace reaccionar con un 3-isopropilamino-1,2-dihidroxi-propano esterificado capaz de reacción en el radical hidroxilo en la posición 1 ó con 3-isopropilamino-1,2-epoxi-propano, o en un 1-isopropilamino-2-hidroxi-3-(2'-isopropoxi-fenoxi)-propano, que el átomo de nitrógeno y/o en el radical 2-hidroxilo muestra un resto dissociable por hidrólisis o hidrogenólisis, éste se disocia o en un compuesto de fórmula II



donde Y significa un resto transformable por reducción de una doble unión C-N en el radical de fórmula



15. éste se reduce o un 1-isopropilamino-2-oxo-3-(2'-isopropoxi-fenoxi)-propano se reduce al carbinol y, si se desea, los racematos obtenidos se disocian y/o las sa-



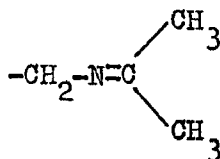
les obtenidas se transforman en la base libre o la base libre en una sal.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un 3-(2'-isopropoxi-fenoxi)-2-hidroxi-propil-halogenuro se hace reaccionar con isopropilamina.

10. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un 1-amino-2-hidroxi-3-(2'-isopropoxi-fenoxi)-propano se hace reaccionar con un éster capaz de reacción del isopropanol.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque se hace reaccionar con un isopropilhalogenuro.

15. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en un compuesto de la fórmula II indicada en la reivindicación 1ª, donde Y significa el resto de fórmula



el resto Y se reduce.

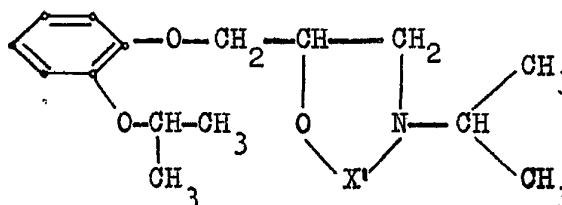
20. 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un o-isopropoxi-fenol se hace reaccionar con un 3-isopropilamino-2-hidroxi-propil-halogenuro.

25. 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque un 1-isopropilamino-2-hidroxi-3-(2'-isopropoxi-fenoxi)-propano, que en el nitrógeno

y/o en el radical 2-hidroxilo contiene un resto -aril-
alquílico, se hidrogenoliza.

5. 8ª.- Procedimiento según la reivindicación
1ª, caracterizado porque en un 1-isopropilamino-2-
hidroxi-3-(2'-isopropoxi-fenoxi)-propano, que en el
nitrógeno y/o en el radical 2-hidroxilo contiene un
resto acílico, éste se deshidroliza.

9ª.- Procedimiento según la reivindicación
2ª, caracterizado porque los compuestos de fórmula



10. donde X' significa el radical carbonilo o un radical
alquilideno, se hidroliza.

10ª.- Procedimiento según la reivindicación
1ª, caracterizado porque el 3-(2'-isopropoxi-fenoxi)-
1,2-epoxi-propano se hace reaccionar con isopropilamina.

15. 11ª.- Procedimiento según la reivindicación
1ª, caracterizado porque el 1-isopropilamino-2-oxo-3-
(2'-isopropoxi-fenoxi)-propano se reduce con hidruros
complejos.

20. 12ª.- Procedimiento según la reivindicación
1ª, caracterizado porque el 1-isopropilamino-2-oxo-3-
(2'-isopropoxi-fenoxi)-propano se reduce según el mé-
todo de Meerwein-Ponndorf-Verley.

13ª.- Procedimiento según una de las reivin-
dicaciones 1ª - 12ª, caracterizado porque se parte de

318432



- 20 -

un compuesto intermedio que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan o el material de partida se forma durante la reacción y/o se emplea en forma de una sal.

5.

14ª.- "Procedimiento para la obtención de una amina secundaria"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, 13 OCT. 1935

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME.-

SOMEZ ACEBO Y MODEY
p. Firmado: F. Hernández Ruiz